

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 39/39	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/15768 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Juni 1995 (15.06.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/01495 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. December 1994 (07.12.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 41 938.0 9. December 1993 (09.12.93) DE P 44 45 074.5 5. December 1994 (05.12.94) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: EXNER, Heinrich [DE/DE]; Birkenweg 29, D-39291 Möckern (DE). (74) Anwälte: GULDE, Klaus, W. usw.; Lützowplatz 11-13, D-10785 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, MW, SD, SZ). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: ADJUVANT FOR ANTIGENS, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND ITS USE		
(54) Bezeichnung: ADJUVANS FÜR ANTIGENE, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND VERWENDUNG		
(57) Abstract <p>Adjuvants are disclosed for antigens such as viruses, bacteria and parasites, including their metabolic products or parts of the virus, bacteria and parasite structures for the immunization, as well as a process for producing such adjuvants and their uses. The object of the invention is to create adjuvants that in combination with vaccine antigens or with peptidoglycans in histocompatible composition allow the defence mechanisms in the body to be stimulated to such a large extent that for the first time besides active immunoprophylaxis a even of weak antigens also a general and specific immunotherapy is made possible. The cost of producing the adjuvant should not exceed the usual cost and should ensure the applicability of the vaccine. In relatively weak immuno-incompetent phases of life, a combination of general immunoprophylaxis or the only use of the adjuvant should ensure a high immuno-competence. Residual effects of the adjuvant should not cause any problems. The disclosed adjuvants are oil-in-water emulsions. The oil phase consists of polydimethyl siloxanes and the aqueous phase substantially consists of a biocompatible salt solution. The oil phase is stabilised in the water phase by means of a complex emulsifying agent with HLB value from 9 to 16. The complex emulsifying agent is a combination of aliphatic alcohols of sorbitol with 10 to 100 carbon atoms in the chain and/or of glycerol fatty acid esters and polysorbates. The biocompatible salt solution is a phosphate-buffered sodium chloride solution with EDTA sodium. The combination further contains dimethylsulfoxide. A complete adjuvant is produced by adding peptidoglycans based on species-specific St. Aureus strains and water-soluble natural and/or synthetic polymers.</p>		

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung bezieht sich auf Adjuvantien für Antigene wie Viren, Bakterien, Parasiten einschließlich ihrer Stoffwechselprodukte bzw. Teile der Strukturen von Viren, Bakterien und Parasiten zur Immunisierung, Verfahren zur Herstellung und Verwendungen. Aufgabe der Erfindung ist es, Adjuvantien zur Verfügung zu stellen, die durch die Kombination mit Impfantigenen oder in Kombination mit Peptidoglycanen in einer histokompatiblen Formulierung es möglich machen, daß die Abwehrmechanismen im Körper so weit stimuliert werden, daß erstmalig neben der aktiven Immunprophylaxe auch schwacher Antigene die allgemeine und spezifische Immuntherapie möglich wird. Dabei soll die Adjuvansherstellung den allgemein üblichen Aufwand nicht übersteigen und die Applikationsmöglichkeit des Impfstoffes sichern. In relativ immuninkompetenten Lebensabschnitten soll durch eine Kombination der allgemeinen Immunprophylaxe oder alleinige Anwendung des Adjuvans eine hohe Immunkompetenz erreicht werden. Das Rückstandsverhalten des Adjuvans soll keine Probleme mit sich bringen. Die erfindungsgemäßen Adjuvantien und ihre Verwendungen sind Öl-in-Wasser-Emulsionen. Die Öl-Phase besteht aus Polydimethylsiloxanen und die wäßrige Phase im wesentlichen aus biokompatibler Salzlösung. Stabilisiert wird die Öl-Phase in der Wasser-Phase mittels eines Komplexemulgators, der einen HLB-Wert von 9-16 aufweist. Der Komplexemulgator ist eine Kombination aus aliphatischen Alkoholen im wesentlichen mit der Kettenlänge C₁₀ bis C₁₀₀ aus Sorbitol und/oder Glycerolfettsäureestern und aus Polysorbaten. Die biokompatible Salzlösung ist eine Phosphat gepufferte Natriumchloridlösung mit EDTA-Natrium. Erfindungsgemäß erhält die Kombination zusätzlich Dimethylsulfoxid. Erfindungsgemäß werden durch Zusatz von Peptidoglycanen auf der Basis von speziesspezifischen *St aureus*-Stämmen und wasserlöslichen natürlichen und/oder synthetischen Polymeren ein komplettes Adjuvans hergestellt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Adjuvans für Antigene, Verfahren zur Herstellung
und Verwendung

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf Adjuvantien für Antigene wie Viren, Bakterien, Parasiten einschließlich ihrer Stoffwechselprodukte bzw. Teile der Strukturen von Viren, Bakterien und Parasiten zur Immunisierung, Verfahren zur Herstellung und Verwendungen.

Die Applikation von Impfstoffen erfolgt zur Verbesserung der Antikörperausbildung mit Hilfe von Adjuvantien. Adjuvantien sollen dabei die Resorption parenteral verabreichter Antigene verlangsamen und damit einen langen Antigenreiz ausüben. Dadurch wirken sie als Verstärker immunogener Wirkung von Antigenen.

Bekannt ist das sogenannte Freund-Adjuvans, daß in seiner inkompletten Form eine Mineralöl-in-Wasser-Emulsion darstellt, während die komplette Form unter Zusatz von inaktivierten Mykobakterien zur inkompletten Form hergestellt wird. Die Adjuvanswirkung inaktivierter Mykobakterien wird einer darin enthaltenden Wachsfraction zugeschrieben. Das komplette Freund-Adjuvans ruft häufig am Ort der Applikation eine Granulombildung hervor. Daher

wird das originäre komplette Freund-Adjuvans nur für tierexperimentielle Zwecke verwendet.

5 In der Medizin werden als Adjuvantien häufig Aluminium-
Verbindungen in Form von Hydroxiden oder Phosphaten
angewendet. Diese Aluminiumverbindungen ergeben durch
Kopplung mit Impf-Antigenen die sogenannten Adsorbat-
Impfstoffe, deren immunpotenzierende Wirkung durch
10 entstehende Impfstoffdepots erklärt werden, aus denen das
Antigen verzögert zur Resorption freigesetzt wird.
Nachteilig beim Einsatz der festen Aluminiumverbindungen
ist ihre Neigung zur Aggregation und zur Sedimentation
sowie ihr Rückstandsverhalten.

15 Ein weiterentwickeltes inkomplettes Freund'sches Adjuvans
ist eine stabile Wasser-in-Öl-Emulsion, die
bekanntermaßen aus Mineralöl, einfachem Emulgator wie
Manitolmonooleat, physiologischer Kochsalzlösung und
Tween 80 besteht. Diese Komponenten werden in der Regel
20 mit einem Hochleistungshomogenisator dispergiert und mit
spezifischen Impfantigenen zur Vakzine komplettiert.

Allen diesen Vakzinen auf der Basis der genannten Wasser-
in-Öl-Emulsion ist gemeinsam, daß die Antigenverteilung
25 nur in der wäßrigen Phase der Emulsion erfolgt und damit
keine entsprechend lange Depotwirkung des Antigens er-
reicht wird. Da die Viskosität von Wasser-in-Öl-
Emulsionen relativ hoch ist, lassen sie sich schlecht
applizieren, d.h. es müssen Kanülen mit großem Kaliber
30 verwendet werden. Hierzu kommt, daß alle eingesetzten
Geräte wegen der Verölung einer intensiven Reinigung
bedürfen.

Am Ort der Injektion erfolgt möglicherweise eine Granulombildung, die zufolge hat, daß die Antigene über die Lymphbahnen rasch inkorporiert werden.

5 Die maximale Haltbarkeitsdauer bei Temperaturen von 37°C wird in der Literatur mit einer Woche angegeben.

Danach kommt es zur Trennung und Abscheidung der Wasser- von der Ölphase und damit zur Zerstörung der Emulsion.

10

Nachteilig ist es ebenfalls, daß zur Herstellung dieser Wasser-in-Öl-Emulsionen Hochleistungshomogenisatoren unbedingt erforderlich sind. Ein weiterer Nachteil ist, daß der Transport und die Aufbewahrung der Emulsion
15 ausschließlich bei Kühlschranktemperaturen erfolgen muß.

20

In der DD 265 992 ist ein Adjuvans für Antigene zur Immunisierung sowie Verfahren zur Herstellung desselben beschrieben. Die hier vorliegende Öl-in-Wasser-Emulsion weist eine niedrige Viskosität der Vakzine auf, die keine besonderen Anforderungen an die Applikationstechnik stellt. Die Geräte können ohne besonderen Aufwand gereinigt werden und die Verwendung des hier angegebenen dipolaren aprotonischen Lösungsmittels soll die
25 Verteilung des Antigens in der wäßrigen und in der Öl-Phase garantieren und damit den Immunisierungseffekt erhöhen. Zur Herstellung der Öl-in-Wasser-Emulsion sollen relativ geringe mechanische Energien notwendig sein, so daß einfache Rührapparate genügen sollen, um eine
30 Emulsion der dort beschriebenen Art herzustellen. Der Ölanteil der Emulsion besteht aus Mineralöl und kann ggf. auch Silikonöle enthalten.

35

Nachteilig an diesem Adjuvans ist jedoch, daß die Verwendung von Mineralölen in diesem Falle Paraffinöle, eine

Reihe Probleme bezüglich der Stabilität der Öl-in-Wasser-Emulsion mit sich bringt. So ist die Variation der Viskosität des Mineralöls nur in kleinen Grenzen möglich. Das führt dazu, daß bei der Dispergierung Öltröpfchen mit relativ großer Teilchengröße entstehen. Größere Öltröpfchen bewirken eine Erhöhung der Gesamtviskosität der Emulsion mit den damit verbundenen Nachteilen und sie beeinflussen auch die Stabilität der Emulsion ungünstig, d.h. ein Aufrahmen des Öles läßt sich nicht vermeiden, insbesondere nach längerem Stehen der Emulsion.

Auch die in dieser Öl-in-Wasser-Emulsion vorhandene polydisperse Größenverteilung der Öltröpfchen führt zu instabilen Verhältnissen und Histoinkompatibilitäten.

Nachteilig ist weiterhin, das Rückstandsverhalten der Mineralöle, die im Organismus Unverträglichkeiten herbeiführen und die bei der Anwendung im Tier Probleme bei der Verwertung der Tiere für die menschliche Ernährung schaffen können.

Hinzu kommt, daß Mineralöle bestimmte Antigene angreifen und damit Impfstoffe unwirksam machen können.

Auch der Einsatz der sogenannten dipolar-aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid in Verbindung mit Mineralölen bringt nicht die erhoffte Depotwirkung. Offensichtlich ist der Austausch der Antigene zwischen Wasser- und Öl-Phase im Sinne einer langsamen Nachlieferung von Antigenen aus der Öl-Phase in die wäßrige Phase (Boosterung) in Gegenwart eines dipolar-aprotischen Lösungsmittels nicht optimal gewährleistet.

Aufgabe der Erfindung ist es, Adjuvantien zur Verfügung zu stellen, die durch die Kombination mit Impfantigenen

oder in Kombination mit Peptidoglycanen in einer histokompatiblen Formulierung es möglich machen, daß die Abwehrmechanismen im Körper so weit stimuliert werden, daß erstmalig neben der aktiven Immunprophylaxe auch schwacher Antigene die allgemeine und spezifische Immuntherapie möglich wird. Dabei soll die Adjuvansherstellung den allgemein üblichen Aufwand nicht übersteigen und die Applikationsmöglichkeit des Impfstoffes sichern. In relativ immuninkompetenten Lebensabschnitten soll durch eine Kombination der allgemeinen Immunprophylaxe oder alleinige Anwendung des Adjuvans eine hohe Immunkompetenz erreicht werden. Das Rückstandsverhalten des Adjuvans soll keine Probleme mit sich bringen.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt mit Adjuvantien für Antigene, ein Verfahren zur Herstellung und Verwendung der Adjuvantien gemäß der kennzeichnenden Teile der Ansprüche 1, 7 und 14 sowie der Verwendungsansprüche 15 und 16.

Die erfindungsgemäßen Adjuvantien sind vom Typ her Öl-in-Wasser-Emulsionen. Die Öl-Phase besteht aus Polydimethylsiloxanen und die wäßrige Phase im wesentlichen aus biokompatibler Salzlösung. Stabilisiert wird die Öl-Phase in der Wasser-Phase mittels eines Komplexemulgators, der einen HLB-Wert von 9-16 aufweist. Der Komplexemulgator ist eine Kombination aus aliphatischen Alkoholen im wesentlichen mit der Kettenlänge C₁₀ bis C₁₀₀ aus Sorbitol und/oder Glycerolfettsäureestern und aus Polysorbaten. Die biokompatible Salzlösung ist eine Phosphat gepufferte Natriumchloridlösung, die Chelatbildner enthält. Erfindungsgemäß enthält die Kombination zusätzlich

Dimethylsulfoxid, das sich entsprechend seinem Löslichkeitsverhalten in beiden Phasen verteilt.

5 Zweckmäßig ist es, mehrwertige, wasserlösliche Alkohole wie Glycerol zuzusetzen. Insbesondere die Chelatbildner bewirken eine weitere Stabilisierung der Emulsion

10 Erfindungsgemäß wird durch Zusatz von Peptidoglycanen auf der Basis von speziesspezifischen St.aureus-Stämmen und wasserlöslichen natürlichen und/oder synthetischen Polymeren zum inkompletten Adjuvans ein komplettes Adjuvans hergestellt. Die im kompletten Adjuvans anwesenden wasserlöslichen Polymere üben eine zusätzliche stabilisierende Wirkung auf die Emulsion aus. Sie
15 beeinflussen weiterhin außerordentlich günstig die Freigabe der Antigene am Injektionsort sowohl aus der Öl- als auch aus der Wasserphase.

20 Die Polydimethylsiloxane sind durch entsprechende Wahl des Polymerisationsgrades bezüglich ihrer Viskosität in weiten Grenzen variierbar.

25 Es zeigte sich nun überraschend, daß insbesondere die Kombination zwischen Polydimethylsiloxan als Öl-Phase und durch Verwendung des Komplexemulgators eine feinteilige Emulsion mit enger Größenverteilung der Öltröpfchen herstellbar ist, die bei Anwesenheit von Dimethylsulfoxid eine rasche Verteilung des Impf-Depots am Injektionsort bei Erhaltung der Boostereffekte ermöglicht. Dadurch wird
30 eine hohe Histokompatibilität erreicht, die die Voraussetzung für die Anwendung der Polydimethylsiloxane darstellt.

35 Das Zusammenwirken von Polydimethylsiloxanen und den Peptidoglycanen auf der Basis der St.aureus-Stämmen führt

zu einer bemerkenswerten, bisher nicht bekannten Intensität der unspezifischen Immunantwort vom T- und B-Zell-Typ.

5 Gemäß der Erfindung erfolgt die Herstellung des kompletten Adjuvans für Antigene wie Viren, Bakterien, Parasiten einschließlich ihrer Stoffwechselprodukte bzw. Teile der Strukturen von Viren, Bakterien und Parasiten zur Immunisierung dadurch, daß zu dem Glycerol
10 enthaltenden inkompletten Adjuvans eine Kochsalz enthaltene wäßrige Zusammensetzung von Peptidoclycanen auf der Basis von spezifischen St.aureus Stämmen und wasserlöslichen- und natürlichen und/oder synthetischen Polymeren zugefügt werden, wobei zur Herstellung der
15 Peptidoglycane speziesspezifische Stämme von St.aureus ausgewählt werden, die auf 5% Blutagar 24 Stunden bebrütet werden. Die geernteten Staphylokokken werden in 0,5% phosphatgepufferten Phenolkochsalzlösung aufgenommen und 48 Stunden bei 37°C inaktiviert. Die inaktivierten
20 Staphylokokken werden separiert gewaschen und in einer 5%igen Lösung eines wasserlöslichen natürlichen und/oder synthetischen Polymeres in Kochsalzlösung aufgenommen und autoklaviert. Die Behandlung im Autoklaven erfolgt als optimale Variante bei 121°C. Die Dosierung der
25 Peptidoglycane liegt zwischen 10^2 und 10^9 bezogen auf geerntete Keime je ml fertige Vakzine.

30 Als erfindungsgemäß eingesetzte wasserlösliche Polymere haben sich insbesondere die partialsynthetischen Celluloseester Polyvinylpyrrolidon und Poly-6-Aminohexansäure bewährt.

35 Die erfindungsgemäß eingesetzten Polydimethylsiloxane weisen verschiedene Vorteile auf. So sind sie

insbesondere gegenüber oxidativen und hydrolytischen Einflüssen beständig, sie sind temperaturbeständig und die Viskositätsabhängigkeit von der Temperatur ist gering. Hinzu kommt, daß sie geruchs- und geschmackslos sind. Da die Viskosität mit steigendem Polymerisationsgrad zunimmt, ist es ohne weiteres möglich a priori die gewünschte Viskosität der Emulsion einzustellen. Hinzu kommt, daß die Polydimethylsiloxane im Gegensatz zu einem Mineralöl eine sehr geringe Temperaturabhängigkeit zeigen. So eignet sich insbesondere ein Polydimethylsiloxan mit linearer Kettenstruktur und einem Viskositätswert von 500 cSt zur Herstellung sehr feinteiliger und im wesentlichen homodisperser Emulsionen. Die relativ niedrige Oberflächenspannung der Polydimethylsiloxane erlaubt es mit geeigneten Komplexemulgatoren erfindungsgemäß durch spontane Emulgierung die gewünschten Verteilungen der Öl-Phase in der wäßrigen Phase zu erreichen. Die dazu erfindungsgemäß eingesetzten Komplexemulgatoren bestehen aus aliphatischen Alkoholen der Kettenlänge C₁₀ bis C₁₀₀, aus Sorbitol und/oder Glycerolfettsäureester und aus Polysorbaten. Ein optimales Verhältnis der genannten drei Bestandteile beträgt 1:1:1.

Zur Charakterisierung der Wirkung der erfindungsgemäßen Komplexemulgatoren dient der HLB-Wert (HYDROPHILE-LIPOPHILE-BALANCE). Ein günstiger HLB-Wert liegt bei 12. Ein optimal wirkender erfindungsgemäßer Komplexemulgator besteht beispielsweise aus Polyoxyethylen-Sorbitol-Hexaoleat, Polyoxyethylen-(20)-Sorbitanmonooleat und Cetylstearylalkohol. Zur Herstellung des kompletten Adjuvanses werden die Peptidoglycane separat oder zusammen mit dem Antigen zur Immunisierung in dem inkompletten Adjuvans im Temperaturbereich von 20-30°C als wäßrige Lösung zugeführt.

Das erfindungsgemäße Adjuvans kann entsprechend seiner Fertigung wäßrige Antigenlösung aufnehmen.

5 Die erfindungsgemäßen Adjuvantien dienen der Immunprophylaxe in der Human- und Veterinär-Medizin. Sie werden zur Verbesserung der Immunprophylaxe durch aktive Stimulierung der zellulären und humoralen Immunkompetenz eingesetzt und können durch ihren Wirkungsmechanismus zur
10 allgemeinen und spezifischen Immuntherapie eingesetzt werden. Die Formulierung des Adjuvans bewirkt eine rasche Verteilung des Impf-Depots am Injektionsort bei Erhaltung der Boostereffekte. Dadurch wird eine hohe Histokompatibilität erreicht. Die Adjuvansherstellung
15 übersteigt nicht den allgemein üblichen Aufwand und die Applikationsfähigkeit des Impfstoffes. Durch die Verwendung der Polydimethylsiloxane ist eine sehr gute Temperaturbeständigkeit und Stabilität der Öl-in-Wasser-Emulsion gesichert. Insbesondere wird durch die
20 Kombination von erfindungsgemäßigem Adjuvans allein mit Impf-Antigenen oder in Kombination mit Peptidoglycanen in einer histokompatiblen Formulierung erreicht, daß die Abwehrmechanismen im Organismus soweit stimuliert werden, daß erstmalig neben der aktiven Immunprophylaxe schwacher
25 Antigene die allgemeine und spezifische Immuntherapie möglich wird.

Der Wirkungsmechanismus des erfindungsgemäßen Adjuvans sichert auch eine Immunstimulation bei nichtinfektiösen
30 Immundepressionen (z.B. Prophylaxe und Therapie dystrophischer Prozesse, Autoimmunerkrankungen, Osteopathien etc.).

35 In relativ immuninkompetenten Lebensabschnitten soll durch sinnvolle Kombination mit der allgemeinen

Immunprophylaxe oder alleiniger Anwendung des bzw. der erfindungsgemäßen Adjuvantien eine hohe Immunkompetenz erreicht werden (Pädiatrie, Geriatrie).

5

Beispiel 1

Zur Herstellung von 1000 g erfindungsgemäßem inkompletten Adjuvans werden 5 g Polydimethylsiloxane, 3,5 g Komplexemulgator mit einem HLB-Wert von 12, 2,5 g Glycerol und 2,1 g Dimethylsulfoxid mit 986,9 g biokompatibler Salzlösung, die 0,2g Ethylendiamintetraacetat, Na_2Ca , enthält, verrührt und unter ständigem Rühren auf 100°C erwärmt und bei 121°C und 0,5 Atmosphären autoklaviert und anschließend durch kräftiges Rühren, beginnend bei 90°C und bei weiterer abfallender Temperatur bis unter 30°C, reemulgiert. Das auf diese Weise hergestellte Adjuvans ist bei Ampullenlagerung mehr als 4 Jahre und 4°C lagerfähig.

Beispiel 2

25

Zur Herstellung des kompletten Adjuvans werden die Peptidoglycane dem inkompletten Adjuvans, hergestellt nach Beispiel 1, im Temperaturbereich von 20 bis 30°C als wäßrige Lösung zugeführt. Die Peptidoglycankonzentration pro Impfdosis liegt in Abhängigkeit von der Speziesspezifität bei 0,001-50 µg Eiweißstickstoff. Das Adjuvans kann entsprechend seiner Fertigung wäßrige Antigenlösung zur Vakzinfertigung aufnehmen.

30

Zur Herstellung der Peptidoglycane werden speziesspezifische Stämme von ST.aureus ausgewählt und auf 5% Blutagar 24 Stunden bebrütet. Die geernteten Staphylokokken werden in 0,5% Phosphat gepufferten Phenolkochsalzlösung aufgenommen und 48 Stunden bei 37°C inaktiviert. Die inaktivierten Staphylokokken werden separiert, gewaschen und in einer 5%-igen Polyl(2-oxo-1-pyrrolidiny)ethylenkochsalzlösung aufgenommen und autoklaviert (121°C). Die Peptidoglycane werden danach abzentrifugiert und in einer phosphatgepufferten Kochsalzlösung aufgenommen und auf einen Stickstoffgehalt von 0,001-50 µg je ID eingestellt. Bei der Auswahl der Stämme von Staphylokokken bzw. Streptokokken sollten bei den jeweiligen Spezies solche Stämme ausgewählt werden, die aus pathogenen Prozessen stammen und noch nach Möglichkeit Hospitalstämme der jeweiligen Art sind. Entsprechend des Einsatzes erfolgt die Abfüllung des kompletten Adjuvans in Impfstoffflaschen.

Beispiel 3

Tauben:

Paramyxovirusinfektion

Status präsens:

Ein Bestand von 300 Tauben war an PMV-Infektion erkrankt. Innerhalb von 4 Wochen verendeten 120 Tiere. Zum Zeitpunkt der Impfung waren von den 180 verbleibenden Tieren 40 klinisch stark erkrankt und die restlichen 140 Tiere morbid.

1 ml inkomplettes Adjuvans (Beispiel.1) mit PMV-Antigenen 10^6 EID pro ml. In die Vakzination wurden alle Tiere einbezogen. Von den 40 schwer erkrankten starben noch 25%, von den übrigen 3% des Bestandes.

Ergebnis:

Bereits nach 3 bis 5 Tagen stabilisierte sich der Gesundheitszustand erheblich. Das Sterben ließ nach und selbst Tiere mit extrem verändertem Allgemeinbefinden
5 kehrten zur Norm zurück.

Epikrise:

3 Wochen vor der Immunisierung mit dem inkompletten Adjuvans wurden die Tauben mit einem Wasser-in-Öl-Adjuvans PM-Impfstoff ohne Effekt immunisiert. Deutlich
10 wurde erstmalig, daß mit dem inkompletten Adjuvans und PMV-Antigen in eine Infektion hineingeimpft werden konnte und das klinische Bild sich schlagartig besserte (3 bis 5 Tage p.a.).

15
Beispiel 4

Tauben

20 Salmonellose

Anamnese:

s.t.m. Infektion in einem Bestand von etwa 50 Tieren über mehrere Jahre. Behandlung mit Antibiotika entsprechend Antibiogramm; bisher keine nachhaltigen Effekte. Auch
25 inaktivierte S.t.m. Vakzinen dämmten das Geschehen nicht ein.

Vakzination:

Immunisierung des Gesamtbestandes mit inkomplettem Adjuvans (Beispiel 1) pro ml und Tier und 10^9
30 inaktivierte S.t.m. Keime pro ml brachten einen optimalen Schutz. Eine Boosterung 4 Wochen nach der Erstvakzination brachte eine Verbesserung der Aufzucht junger Tauben und die Eradikation der S.t.m. Infektion.

In die Immunisierung mit inkomplettem Adjuvans wurden die Nestjungen mit guter Verträglichkeit einbezogen.

5

Beispiel 5

Hühner

Slowvirusinfektion - Broilerelternvermehrungszucht

10

Anamnese:

15

Seit Mitte der achtziger Jahre wird europa- und weltweit das Ansteigen des sogenannten Malabsorptionssyndroms (Slowvirusinfektion) beschrieben (Synonyma: Helikopter disease, Brittle bone disease, Standing syndrom, Femoral head necrosis, Leg problems u.a.)

Damit im Zusammenhang traten opportunistische Infektionen wie Marek'sche Krankheit, Kokzidiose, Staph. Arthritis, Salmonellen u.v.a.m. auf.

20

Klinisch tritt in diesen Herden im Alter von 2 bis 4 Wochen bereits eine erhebliche Wachstumsdifferenzierung auf (Standing Syndrom).

Bis zur Legereife von etwa 20 bis 24 Wochen kann ca 1/4 des Bestandes verlustig gehen.

25

Ein Bestand von etwa 7000 Tieren hatte in der 3. Lebenswoche bereits 10 bis 15% der Tiere des Bestandes Untergewichte. Die erreichten Gewichte der zurückgebliebenen Tiere lagen bei 65% Gewicht vom Mittelwert der Gruppe.

30

Die Tiere wachsen erheblich langsamer, schlechte Befiederung und erhöhte Krankheitsanfälligkeit sind die Folge.

35

Die auf diese Weise ausgesonderten Tiere können in der Aufzucht bis zu 25% ausmachen. Durch die erhöhte Krankheitsanfälligkeit treten in diesen Herden auch nach

Legebeginn viele oft kaum zu beherrschende opportunistische Infektionskrankheiten auf.

Durch versuchsgemäße Vakzination einer solchen Herde mit komplettem Adjuvans (Beispiel 2) wurden folgende Beobachtungen gemacht:

Nach der Vakzination erholte sich die Herde. die abgemagerten Tiere konnten bei freier Fütterung innerhalb von 10 bis 14 Tagen einen großen Teil ihres Gewichtes aufholen; auch die Morbidität opportunistischer Krankheiten nahm ab.

Bei vergleichendem Einsatz handelsüblicher Ölemulsionsvakzinen trat dieser Effekt nicht auf.

Nach diesen Beobachtungen wurden weitere Herden mit kompletten Adjuvans wie folgend immunisiert:

Eine Impfdosis komplettes Adjuvans (1 ml) wurde mit je einer Impfdosis ND, IB und IBD versehen (Serologie ND, IB und IBD entsprach im Titer vergleichbaren Ölemulsionsadjuvantien).

Nach den Wachstumskurven erfolgte die erste Immunisierung unmittelbar vor dem ersten Auftreten des Standing Syndroms im Alter von 3 bis 4 Wochen, die zweite Immunisierung im Alter von 10 bis 12 Wochen und die dritte Immunisierung im Alter von 18 bis 20 Wochen mit komplettem Adjuvans.

Nach diesem Immunisierungsprogramm waren die Wachstumskurven wieder eine Gerade, die Verluste gingen auf das normale Maß zurück. Besonders deutlich waren die Effekte bei MK und Leukose. Ohne Änderungen im MK Impfprogramm gingen die Verluste durch Neoplasien gegen Null zurück.

Epikrise:

Das Standing Syndrom wurde durch die Vakzination mit kompletten Adjuvans aufgehoben und alle anderen Probleme der opportunistischen Krankheiten wurden auf ein Minimum zurückgedrängt.

In vergleichsweise anderen Herden mit mineralölhaltigen Impfstoffen durchgeführten Vakzinationen wurden keine solchen Effekte erzielt.

Durch die Gesundheitsstabilisierung in der Aufzucht wurde eine erheblich Leistungssteigerung bei den erwachsenen Tieren festgestellt.

In den einzelnen Zuchtstufen wurde nach der Immunisierung ein begrenzter Generationeneffekt feststellbar, der über 4 Wochen anhielt und nicht mit maternalen Antikörpern zu deuten ist, d.h. in der nachfolgenden Generation wurden diese frühzeitigen Wachstumsprobleme des Standing-Syndroms nicht gesehen.

Gegenwärtig werden in anderen Linien mit gleichen Symptomen diese Effekte reproduziert (ca 30 000 Tiere).

Beispiel 6

Furunkulose

Status präsens:

Patientin mit multiplen Furunkeln am Stamm nach Entbindung.

Bakteriologische Untersuchung ergab St.aureus mit antibiotischer Mehrfachrestistenz.

Die Lysotypie ergab Stammübereinstimmung mit Hospitalkeimen der Entbindungsstation. Die konventionelle Therapie versagte. Eine Autovakzine mit inaktivierten St.aureus Antigen verhinderte das erneute Exazerbieren für maximal 4 Wochen.

Vakzination:

In 1 ml komplettes Adjuvans (Beispiel 2) wurden 10^9 inaktivierte Keime des Hospitalstammes St.aureus verbracht.

5 Die Immunisierung erfolgte mit 1 ml komplettem Adjuvans. Bereits nach drei Tagen begannen die Furunkel einzutrocknen und nach 10 Tagen war die Furunkulose geheilt.

10 Als ein weiteres Familienmitglied dieser Patientin an Furunkulose erkrankte wurde mit komplettem Adjuvans und inaktivierten St.aureus Antigen mit gleichem Effekt immunisiert.

15

Beispiel 7

Staphylokokkeninfektion nach Spritzenabzeß

20 Status präsens:

Wegen Allergie wurde ein Patient mit den spezifischen Allergenen desensibilisiert. Nach einer dieser Injektionen entstand ein Spritzenabzeß im Gesäß. Trotz chirurgischer Intervention brach der Abzeß in das kleine Becken durch. Die Staphylokokken konnten aus dem Blut isoliert werden.

25 Da der Allgemeinzustand sich täglich verschlechterte wurde als ultimo ratio komplettes Adjuvans (Beispiel 2) eingesetzt.

30 Vakzination:

Es wurden 1 ml komplettes Adjuvans mit einer inaktivierten St.aureus Keimdichte von 10^9 Keimen pro ml i.m. appliziert.

35 Der kritische Zustand hielt noch 2 Tage an mit abnehmender Krise.

Nach 3 Tagen stand der Patient erstmalig wieder auf und nach weiteren 7 Tagen war er geheilt.

5

Beispiel 8

Akne vulgaris

Status präsens:

10 Ein Patient seit etwa 10 Jahren mit Beginn der Pubertät hatte im Gesicht, am Rücken und auf der Brust vorwiegend in der Schweißrinne stark entstellende Aknefurunkel.

Die bakteriologische Untersuchung ergab Str.pyogenes und Corynebact acne mit guter antibiotischer Sensibilität. Da
15 aber alle bisherigen Behandlungen einschließlich einer antibiotischen keine Besserung brachten, wurde versuchsweise vakziniert.

Vakzination:

Es wurde komplettes Adjuvans (Beispiel 2) ohne
20 zusätzliche Antigene appliziert.

Nach einer Woche begannen bereits die tieferen Aknefurunkel abzuheilen. Nach drei Wochen erfolgte eine zweite Vakzination mit der gleichen Dosis. Nach 6 Wochen von der ersten Immunisierung an gerechnet, entstand ein
25 völlig neuer Gesichtsausdruck, da auch die Narben verblaßten und keine neuen Aknefurunkel entstanden.

Beispiel 9

30

Osteoporose

Status präsens:

Eine Patientin mit Osteoporose, Ende des 4. Lebensjahrzehntes Menopause bereits eingetreten, war 4
35 Wochen in einer orthopädischen Klinik zur Stabilisierung

des Bewegungsapparates zur Behandlung eingewiesen worden. Die Patientin konnte die Arbeiten im Haushalt nur mit Mühe oder fremder Hilfe verrichten. Da der Zustand auch nach dem Krankenhausaufenthalt sich nicht besserte, wurde
5 der Versuch der Vakzination unternommen.

Vakzination:

Im Abstand von 3 Wochen wurden jeweils 1 ml komplettes Adjuvans (Beispiel 2) ohne weitere Antigene i.m. appliziert.

10 14 Tagen nach der zweiten Injektion besserte sich das Befinden, so daß Arbeiten im Haushalt wieder leichter möglich wurden. Nach der dritten Vakzination ließen die Knochenschmerzen fast gänzlich nach und die Bewegungsfähigkeit wurde wieder völlig hergestellt.

15 Drei Monate nach Behandlungsbeginn begann der normale Menstruationszyklus ohne jegliche Komplikationen bei einem Jahr Nachbeobachtungszeit.

Patentansprüche

1. Inkomplettes Adjuvans für Antigene wie Viren,
Bakterien, Parasiten einschließlich ihrer
5 Stoffwechselprodukte bzw. Teile der Strukturen von
Viren, Bakterien und Parasiten zur Immunisierung,

dadurch gekennzeichnet,

daß das Adjuvans aus

0,01%-30% Polydimethylsiloxane,

0,01%-15% Komplexemulgator mit einem
HLB-Wert von 9-16,

45%-99% biokompatible Salzlösung und

0,01-10% Dimethylsulfoxid,

0,0001-1% Chelatbildner

besteht.

2. Inkomplettes Adjuvans nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,

daß die Polydimethylsiloxane einen Polymerisati-
onsgrad von $n = 20-400$ und eine kinematische
20 Viskosität von 20-1000 cSt aufweisen.

3. Inkomplettes Adjuvans nach den Ansprüchen 1 oder 2,

dadurch gekennzeichnet,

daß die Komplexemulgatoren aus aliphatischen
Alkoholen der Kettenlängen C_{10} bis C_{100} , aus
Sorbitol- und/oder Glycerolfettsäureester und aus
Polysorbaten bestehen.

4. Inkomplettes Adjuvans nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

dadurch gekennzeichnet,

daß das Massenverhältnis von aliphatischen Alkoholen, Sorbitol- und/oder Glycerolfettsäureester und Polysorbaten 0,5 - 3 zu 0,2 - 4 zu 1 - 5 beträgt.

5. Inkomplettes Adjuvans nach einem der Ansprüche 1 bis 4,

dadurch gekennzeichnet,

daß als Chelatbildner Salze der Ethylendiamintetraessigsäure enthalten sind.

6. Inkomplettes Adjuvans nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

dadurch gekennzeichnet,

daß zusätzlich mehrwertige, wasserlösliche Alkohole wie Glycerol in eine Konzentration von 0,01 -10% enthalten sind.

7. Komplettes Adjuvans für Antigene wie Viren, Bakterien, Parasiten einschließlich ihrer Stoffwechselprodukte bzw. Teile der Strukturen von Viren, Bakterien und Parasiten zur Immunisierung,

dadurch gekennzeichnet,

daß das Adjuvans aus

0,01%-30%	Polydimethylsiloxane,
0,01-15%	Komplexemulgator mit einem
	HLB-Wert von 9-16,
45%-99%	biokompatible Salzlösung,
0,01-10%	Dimethylsulfoxid,
0,0001-1%	Chelatbildner

und

Peptidoglycanen auf der Basis von speziesspezifischen St.aureus-Stämmen und/oder anderen Stämmen in einer
5 Konzentration von 0,00001 bis 1 mg Eiweißstickstoff pro ml Adjuvans besteht.

8. Komplettes Adjuvans nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet,

10 daß die Polydimethylsiloxane einen Polymerisationsgrad von $n = 20-400$ und eine kinematische Viskosität von 20-1000 cSt aufweisen.

9. Komplettes Adjuvans nach einem der Ansprüche 7 und 8,
15 dadurch gekennzeichnet,

daß die Komplexemulgatoren aus aliphatischen Alkoholen der Kettenlängen C_{10} bis C_{100} , aus Sorbitol- und/oder Glycerolfettsäureester und aus Polysorbaten bestehen.

- 20 10. Komplettes Adjuvans nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet,

daß das Massenverhältnis von aliphatischen Alkoholen, Sorbitol- und/oder Glycerolfettsäureester und
25 Polysorbaten 0,5 - 3 zu 0,2 - 4 zu 1 - 5 beträgt.

11. Komplettes Adjuvans nach Anspruch 7 bis 10,
gekennzeichnet dadurch,

30 daß zusätzlich wasserlösliche natürliche und/oder synthetische Polymere in einer Konzentration von 0,0001 bis 10 mg pro ml Adjuvans enthalten sind.

12. Komplettes Adjuvans nach einem der Ansprüche 7 bis 11,

dadurch gekennzeichnet,

daß als wasserlösliche natürliche und/oder
5 synthetische Polymere

-Polyvinylpyrrolidon,

-Poly-6-Aminohexansäure,

-Polyvinylalkohol

-Alkali- und Ammoniumalginat,

10 -Cellulose und partialsynthetische Celluloseester

wie Methylcellulose, Ethylcellulose,

Hydroxyethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose,

Natriumcarboxymethylcellulose

enthalten sind.

13. Komplettes Adjuvans nach einem der Ansprüche 7 bis 12,

dadurch gekennzeichnet,

daß als Chelatbildner Salze der
20 Ethylendiamintetraessigsäure enthalten sind.

14. Komplettes Adjuvans nach einem der Ansprüche 7 bis 13,

dadurch gekennzeichnet,

25 daß zusätzlich mehrwertige, wasserlösliche Alkohole
wie Glycerol in einer Konzentration von 0,01-10%
enthalten sind.

15. Verfahren zur Herstellung von kompletten Adjuvantien
30 für Antigene wie Viren, Bakterien, Parasiten ein-
schließlich ihrer Stoffwechselprodukte bzw. Teile der

Strukturen von Viren, Bakterien und Parasiten zur
Immunisierung,

gekennzeichnet dadurch,

daß zu einem inkompletten Adjuvans gemäß der
5 Ansprüche 1 bis 6 eine Kochsalz enthaltende wäßrige
Zusammensetzung von Peptidoglycanen auf der Basis von
spezifischen St.aureus-Stämmen zugefügt werden, wobei
zuvor zur Herstellung der Peptidoglycane
speziesspezifische Stämme von St.aureus ausgewählt,
10 auf Blutagar bebrütet, die geernteten Staphylokokken
in gepufferter Phenolkochsalzlösung aufgenommen,
inaktiviert, die inaktivierten Staphylokokken
separiert, gewaschen, anschließend mit einer Kochsalz
enthaltenden wäßrigen Lösung von wasserlöslichen
15 natürlichen und/oder synthetischen Polymeren
aufgenommen und im Autoklaven bei einer Temperatur
von über 121°C behandelt werden.

16. Verfahren nach Anspruch 15,

20 dadurch gekennzeichnet,

daß zusätzlich zu den Peptidoglycanen wasserlösliche
natürliche und/oder synthetische Polymere zugefügt
werden.

25 17. Verwendung eines Adjuvans nach einem der Ansprüche 1
oder 7 für die Immunisierung in der Human- und
Veterinärmedizin.

30 18. Verwendung eines Adjuvans nach einem der Ansprüche 1
oder 7 für die Herstellung von Vakzinen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
CT/DE 94/01495

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K39/39		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DD,A,265 992 (EXNER) 22 March 1989 cited in the application see the whole document ---	1-18
A	US,A,3 577 524 (PRATT W.D.) 4 May 1971 see the whole document ---	1-18
A	EP,A,0 013 851 (PIERRE FABRE) 6 August 1980 see the whole document ---	1-18
A	FR,A,2 446 111 (HOURS) 8 August 1980 see the whole document -----	1-18
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">29 March 1995</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">04-04-1995</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Moreau, J</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/DE 94/01495

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DD-A-265992		NONE	
US-A-3577524	04-05-71	NONE	
EP-A-13851	06-08-80	FR-A- 2444464 AT-T- 1249 AU-A- 5344779 CA-A- 1139302 JP-C- 1518515 JP-A- 55085525 JP-B- 63058840 US-A- 4297272 US-A- 4397838	18-07-80 15-07-82 26-06-80 11-01-83 07-09-89 27-06-80 17-11-88 27-10-81 09-08-83
FR-A-2446111	08-08-80	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/DE 94/01495

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K39/39

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DD,A,265 992 (EXNER) 22.März 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-18
A	US,A,3 577 524 (PRATT W.D.) 4.Mai 1971 siehe das ganze Dokument ---	1-18
A	EP,A,0 013 851 (PIERRE FABRE) 6.August 1980 siehe das ganze Dokument ---	1-18
A	FR,A,2 446 111 (HOURS) 8.August 1980 siehe das ganze Dokument -----	1-18



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

* "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

* "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

* "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

* "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29.März 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04-04-1995

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Moreau, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung für selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

91/DE 94/01495

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DD-A-265992		KEINE	
US-A-3577524	04-05-71	KEINE	
EP-A-13851	06-08-80	FR-A- 2444464	18-07-80
		AT-T- 1249	15-07-82
		AU-A- 5344779	26-06-80
		CA-A- 1139302	11-01-83
		JP-C- 1518515	07-09-89
		JP-A- 55085525	27-06-80
		JP-B- 63058840	17-11-88
		US-A- 4297272	27-10-81
		US-A- 4397838	09-08-83
FR-A-2446111	08-08-80	KEINE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)